PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 4:

A61K 31/465, 9/48, 9/66

A1 (43) 1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 88/03803

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

2. Juni 1988 (02.06.88)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/DE87/00507

(22) Internationales Anmeldedatum:

6. November 1987 (06.11.87)

(31) Prioritätsaktenzeichen:

P 36 39 418.1

(32) Prioritätsdatum:

18. November 1986 (18.11.86)

(33) Prioritätsland:

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):
FORSCHUNGSGESELLSCHAFT RAUCHEN
UND GESUNDHEIT MBH [DE/DE]; Frauenthal 2,
D-2000 Hamburg 13 (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ADLKOFER, Franz [DE/DE]; Parallelstrasse 18, D-1000 Berlin 45 (DE).

(74) Anwälte: JANDER, Dieter usw.; Kurfürstendamm 66, D-1000 Berlin 15 (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), BR, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), SU, US.

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: ORAL ADMINISTRATION CAPSULE WITH A NICOTINE-CONTAINING FLUID MEDIUM

(54) Bezeichnung: ORAL EINZUNEHMENDE KAPSEL MIT EINEM NIKOTINHALTIGEN, FLÜSSIGEN MIT-

(57) Abstract

À

An oral administration capsule with a nicotine-containing, fluid medium. The capsule can be opened by pressing it with the teeth, the amount of nicotine is between 0.1 and 10 mg, the medium contains additives to improve its flavour and consistency and its pH is between 6 and 10. A capsule is thus obtained that can have various uses, especially to reduce addiction to smoking and to control feelings of hunger.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung besteht darin, daß die Kapsel durch Druck der Zähne geöffnet werden kann, daß die Menge an Nikotin zwischen 0,1 und 10 mg liegt, daß das Mittel Zusatzstoffe zur Geschmacks- und Verträglichkeitsverbesserung enthält und daß der pH-Wert des Mittels zwischen 6 und 10 liegt. Auf diese Weise wird eine oral einzunehmende Kapsel geschaffen, die in vielfältiger Hinsicht insbesondere zur Raucherentwöhnung und zum Appetitzügeln verwendet werden kann.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

3

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
ΑÜ	Australien	GA	Gabun	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	HU	Ungarn	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	IT	Italien	RO	Rumänien
BJ	Benin	JP.	Japan	SD	Sudan
BR	Brasilien	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SN	Senegal
CG	Kongo	LI	Liechtenstein	su	Soviet Union
CH	Schweiz	LK	Srî Lanka	TD	Tschad
CM	Kamerun	LU	Luxemburg	TG	Togo
DE	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monaco	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
FI	Finnland	ML	Maii		-

20

25

Oral einzunehmende Kapsel mit einem nikotinhaltigen, flüssigen Mittel

Die Erfindung bezieht sich auf eine oral einzunehmende Kapsel mit einem nikotinhaltigen, flüssigen Mittel.

Eine Kapsel dieser Art ist bereits bekanntgeworden

(DE-OS 36 06 892). Bei dieser Kapsel soll der Inhalt
langsam und kontinuierlich im Munde der einnehmenden
Person durch ein winziges Loch in der Kapselwand aufgrund von osmotischem Druck herausgedrückt werden (Seite 13, Abs. 1), was jedoch nicht funktioniert.

In der Schrift ist nichts über die Nikotinmenge in der Kapsel, nichts über etwaige Zusatzstoffe und auch nichts über den pH-Wert des Mittels offenbart.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Kapsel der eingangs erwähnten Art zu schaffen, die es der die Kapsel einnehmenden Person ermöglicht, Nikotin bezüglich Menge und Geschwindigkeit ähnlich wie beim Zigarettenrauchen aufzunehmen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß die Kapsel durch Druck der Zähne geöffnet werden kann, daß die Menge an Nikotin zwischen 0,1 und 10 mg, insbesondere 0,1 und 3 mg, insbesondere 2 und 5 mg liegt, daß das Mittel Zusatzstoffe zur Geschmacks- und Verträglichkeitsverbesserung enthält und daß der pH-Wert des Mittels zwischen 6 und 10, insbesondere 7 und 9, insbesondere 6 und 8 liegt.

10

Wird eine solche Kapsel eingenommen und zerbissen, ergießt sich deren Inhalt über die Mundschleimhäute mit der Folge, daß das Nikotin über diese in den Körper und in den Kreislauf gelangt. Die Person erfährt einen kräftigen Nikotinstoß, wobei das Nikotin rasch das Gehirn erreicht. Durch den vorgegebenen Nikotingehalt der Kapsel und den vorgegebenen pH-Wert des Mittels ist die aufgenommene Nikotinmenge bestimmt. Die Menge ist mit der Menge vergleichbar, die ein Raucher aufnimmt, wenn er eine Zigarette raucht und den Rauch inhaliert.

Die vorgesehenen Zusatzstoffe sorgen dafür, daß der unangenehme und reizende Geschmack des Nikotins gemildert wird.

15 Wichtig ist, daß die nikotinhaltige Flüssigkeit einige Minuten im Mund verbleibt. Innerhalb von 5 Minuten wird bei diesem Vorgehen aus 1,5 ml Lösung, die 3,0 mg Nikotin enthält und einen pH-Wert von 8,0 aufweist, eine Nikotinmenge von bis zu 1,5 mg resorbiert. Diese Menge entspricht 20 ungefähr der, die beim Rauchen einer mittelstarken Zigarette aufgenommen wird. Die in Lösung verbleibende Nikotinmenge kann nach einer gewissen Zeit, die von der die Kapsel einnehmenden Person bestimmt wird, ausgespuckt oder verschluckt werden. Durch Schlucken kommt es zu einem zu-25 sätzlichen Nikotinanstieg in Blut und Gewebe, welcher im Gegensatz zum Anstieg nach Nikotinresorption im Mund langsam erfolgt und somit die Erstwirkung verstärkt.

Aus der DE-OS 32 41 437 ist ein nikotinhaltiges Spray zur oralen Anwendung bekannt. Die Nikotinapplikation mittels eines Sprays ist jedoch relativ unangenehm.

Ĩ

ĩ

Aus der GB-PS 15 28 391 ist bekannt, daß die Dosiseinheit von Nikotin, auf die Mundschleimhäute einwirkend, zwischen 0,1 und 10,0 mg liegt. Jedoch handelt es sich hierbei um ein Aerosol, das in den Mund eingesprüht wird.

- Ferner sind keine Zusatzstoffe zur Geschmacks- und Verträglichkeitsverbesserung vorgesehen, und schließlich ist auch nichtsüber den pH-Wert des Mittels offenbart.
- Aus der DE-OS 34 01 763 ist ein in die Nase zu verabreichendes nikotinhaltiges Mittel bekannt. Auch diese Applikation ist unangenehm, da die Nasenschleimhaut empfindlicher als die Mundschleimhaut ist. Außerdem ist das Verbleiben des Mittels im Nasenraum nicht gewährleistet.
- Aus der DE-OS 34 38 284 ist ein nikotinabgebendes Depotpflaster bekannt. Hiermit ist jedoch ein Nikotinstoß nicht möglich. Die Nikotinaufnahme erfolgt sehr langsam und unkontrolliert.
- Aus "Transdermal Administration of Nicotine" ("Drug and Alcohol Dependence", 13, 1984, Seiten 209-213) ist ebenfalls ein über die Haut einwirkendes Nikotinmittel bekannt. Auch hierbei ist die stoßweise Aufnahme von Nikotin nicht möglich.
- Bekannt sind auch Kapseln mit irgendwelchen Arzneimitteln (F. Gstirner, "Einführung in die Verfahrenstechnik der Arzneiformung", 1973, Seiten 177-181). Jedoch handelt es sich hierbei nicht um nikotinhaltige Kapseln.
 - Weiterhin sind auch Zerbeißkapseln bekannt (B. Helwig, "Moderne Arzneimittel", 1980, Seite 815). Aber auch hierbei handelt es sich nicht um nikotinhaltige Kapseln.

Zahlreiche wissenschaftliche Befunde sprechen dafür, daß Nikotin in der Dosis, in der es beim Rauchen aufgenommen wird, keine krankmachenden Eigenschaften besitzt. Insbesondere scheint es nicht bei der Entstehung der sogenannten Rauchererkrankungen mitzuwirken. Das erfindungsgemäße Mittel kann mit Sicherheit zur Raucherentwöhnung verwendet werden.

Nikotin übt vielfältige Wirkungen auf das Nervensystem und die psychovegetativen Funktionen aus. Diese neuro-10 und psychotropen Eigenschaften des Nikotins werden bis heute nur von Rauchern genutzt, nicht aber in der Medizin. Der wesentliche Grund dürfte darin zu sehen sein, daß Nikotin nur beim Rauchen oder bei Verwendung von Kauund Schnupftabak leicht und in ausreichend großen Mengen 15 aufgenommen wird. Die Versuche, Nikotin mittels Kaugummi, Hautpflaster oder Nasenspray zuzuführen, beschränken sich auf entwöhnungswillige Raucher. Die Ergebnisse sind unbefriedigend geblieben, weil entweder die Nikotinaufnahme zu langsam erfolgt, oder weil keine ausreichenden Nikotin-20 blutspiegel erreicht werden, oder weil die Applikationsart mit unangenehmen Reizerscheinungen oder sonstigen Belästigungen verbunden ist. Mit der erfindungsgemäßen Kapsel ist es erstmals möglich, auf eine einfache Weise rasch Nikotinblutspiegel wie beim Rauchen zu erreichen, 25 was die wesentliche Voraussetzung für seine therapeutische Anwendung ist. Nikotin kann bei folgenden Indikationen als Medikament eingesetzt werden:

> Übergewicht Morbus Parkinson Morbus Alzheimer

PCT/DE87/00507

- 5 -

Angstneurosen
Zerebralsklerose
Colitis ulcerosa.

Insbesondere besteht die Erfindung in der Verwendung einer oral einzunehmenden Zerbeißkapsel mit einem Gehalt an Nikotin in einer flüssigen Lösung, wobei die Menge an freigesetztem Nikotin zwischen 0,1 und 10 mg, insbesondere 0,1 und 3 mg, insbesondere 2 und 5 mg liegt, der pH-Wert der Lösung 6 - 10, insbesondere 7 - 9, insbesondere 6 - 8 beträgt, gemeinsam mit Geschmacks- und Verträglichkeitsverbesserern, zur Raucherentwöhnung.

Neben dem Nikotingehalt der Kapsel ist der pH-Wert der
Lösung von entscheidender Bedeutung, da er die Resorptionsgeschwindigkeit von Nikotin bestimmt. Es erscheint
sinnvoll, Kapseln mit verschiedenen pH-Werten herzustellen, damit Personen, die sie einnehmen, entsprechend ihrem Nikotinbedürfnis die für sie geeigneten auswählen
können. Das Nikotinbedürfnis ist bekanntlich individuell
verschieden.

Patentansprüche

1. Oral einzunehmende Kapsel mit einem nikotinhaltigen, flüssigen Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß die Kapsel durch Druck der Zähne geöffnet werden kann, daß die Menge an Nikotin zwischen 0,1 und 10 mg, insbesondere 0,1 und 3 mg, insbesondere 2 und 5 mg liegt, daß das Mittel Zusatzstoffe zur Geschmacks- und Verträglichkeitsverbesserung enthält und daß der pH-Wert des Mittels zwischen 6 und 10, insbesondere 7 und 9, insbesondere 6 und 8 liegt.

10

5

- Verwendung einer oral einzunehmenden Zerbeißkapsel mit einem Gehalt an Nikotin in einer flüssigen Lösung, wobei die Menge an freigesetztem Nikotin zwischen 0,1 und 10 mg, insbesondere 0,1 und 3 mg, insbesondere 2 und 5 mg liegt, der pH-Wert der Lösung 6 10, insbesondere 7 9, insbesondere 6 8 beträgt, gemeinsam mit Geschmacks- und Verträglichkeitsverbesserern, zur Raucherentwöhnung.
- 3. Kapsel nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch ein Sortiment dieser Kapseln mit abgestuftem pH-Wert.
 - 4. Verfahren zur Herstellung einer oral einzunehmenden Kapsel mit einem nikotinhaltigen, flüssigen Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß eine solche Kapsel verwendet wird,
- die durch Druck der Zähne geöffnet werden kann, daß in die Kapsel Nikotin in einer Menge zwischen 0,1 und 10 mg, insbesondere 0,1 und 3 mg, insbesondere 2 und 5 mg, und Zusatzstoffe zur Geschmacks- und Verträglichkeitsverbesserung gefüllt werden, wobei der pH-Wert des Mittels
- zwischen 6 und 10, insbesondere 7 und 9, insbesondere 6 und 8 liegt.

- 5. Kapsel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Kapselinhalt ein Volumen von 0,1 2,5 ml, insbesondere von 0,1 1,0 ml, hat.
- 5 6. Kapsel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß sich mehrere kleine Kapseln in einer großen Kapsel befinden, wobei nach dem Zerstören, insbesondere Zerbeißen, oder Lösen der großen Kapsel die kleinen Kapseln sukzessive zerbissen werden.

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

	International Application No PCT/DE 87/00507					
I. CLASS	IFICATIO	N OF SUBJECT MATTER (if several classif	ication symbols apply, Indicate all)			
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC						
Int.C	1::	A 61 K 31/465; A 61 K	9/48; A 61 K 9/66			
II. FIELDS	SEARCH					
		Minimum Documen				
Classification	Classification System Classification Symbols					
Int.C	1.:	A 61 K				
		Documentation Searched other to the Extent that such Documents	han Minimum Documentation are included in the Fields Searched ⁸			
III. DOCU	MENTS C	ONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category *	Citat	ion of Document, 11 with indication, where appr	ropriate, of the relevant passages 12	Relevant to Claim No. 12		
Y	DE, see	LU, A, 65929 (BAYER AC the whole document	3) 15 January 1973	. 1,2,4,5		
Y		 A, 899037 (TRENKER) 18 the whole document	3 June 1984	1,2,4,5		
A	DE	 A, 3241437 (SCHMIDT) 1	0 May 1984			
Ω		d in the application	4			
		•				
 Special categories of cited documents: 10 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing or priority date and not in conflict with the application cited to understand the principle or theory underlyin invention "X" document of particular relevance; the claimed inventive an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed inventive an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed inventive an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed inventive an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention "Y" document of particular relevance; the claimed invention "Y" document of particular relevance; the claimed invention "Y" document of particular relevance; the claimed invention or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document is combined with one or more other such ments, such combination being obvious to a person sin the art. "E" document member of the same patent family 				e or theory underlying the cor, the claimed invention cannot be considered to cor, the claimed invention an Inventive step when the or more other such docupobolious to a person skilled		
IV. CERTIFICATION Date of the Actual Completion of the International Search Date of Mailing of this international Search Report						
Į.		y 1988 (14.01.88)	17 February 1988			
L		ng Authority	Signature of Authorized Officer			
		Patent Office				

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

DE 8700507 SA 19381

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 29/01/88

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent d cited in se:		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
LU-A-	65929	15-01-73	NL-A- 7211565 FR-A,B 2150848 US-A- 3784684 BE-A- 787951 GB-A- 1362627 CA-A- 981582 JP-A- 53121921 JP-A- 58113126 JP-A- 58121210 JP-A- 58121211 DE-A,B,C 2209526 AT-B- 328073	27-02-73 13-04-73 08-01-74 26-02-73 07-08-74 13-01-76 24-10-78 05-07-83 19-07-83 19-07-83 19-07-83
BE-A-	899037	18-06 - 84	Keine	
DE-A-	3241437	10-05-84	Keine	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 87/00507

I. KLA	SSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei	mehreren Klassifikationssymbolen sind alle ar	zugeben) 6
Nach	n der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der	r nationalen Klassifikation und der IPC	
Int Ci 4	A 61 K 31/465; A 61 K 9/48;	A 61 K 9/66	
II. REC	HERCHIERTE SACHGEBIETE		
	Recherchierter A	Mindestprüfstoff ⁷	
Klassifik	ationssystem	Klassifikationssymbole	
Int. Cl.4			
1110.01.2	A 61 K		
		gehörende Veröffentlichungen, soweit diese en Sachgebiete fallen ⁸	
5.2.6	TOWN TO THE PROPERTY IS UNIVERSELY		
	SCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹ Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlichung ¹¹ , soweit erforde	ch unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. 13
Art*	Rennzeichnung der Veromenthichung "Jowert direct		
Y	LU, A, 65929 (BAYER AG) 15 siehe das ganze Dokume		1,2,4,5
Y	BE, A, 899037 (TRENKER) 18 siehe das ganze Dokume		1,2,4,5
A	DE, A, 3241437 (SCHMIDT) 1 in der Anmeldung erwähnt	O. Mai 1984	
		•	
•			
i "A" Ve	dere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ : röffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik iniert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach de meldedatum oder dem Prioritätsdatum ist und mit der Anmeldung nicht kollic	veröffentlicht worden
tio	eres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem interna- nalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist	Verständnis des der Erfindung zugru oder der ihr zugrundeliegenden Theorie	ndeliegenden Prinzips
zwe fen	öffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch eifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröf- tlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht ge-	"X" Veröffentlichung von besonderer Bede te Erfindung kann nicht als neu oder at keit beruhend betrachtet werden	utung; die beanspruch- uf erfinderischer Tätig-
nan	inten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem	"Y" Veröffentlichung von besonderer Beder	utung: die beanspruch-
"O" Ver	leren besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) öffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,	te Erfindung kann nicht als auf erfind	derischer Tätigkeit be- Veröffentlichung mit
	e Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen eint	einer oder mehreren anderen Veröffent gorie in Verbindung gebracht wird und	dichungen dieser Kate-
tun	röffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeda- n, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffent- nt worden ist	einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derseibe	
IV RES	CHEINIGUNG		
	m des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recher	chenberichts
14.		1 7 FEB 1988	
Inter	nationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmachtigen Bediens	teten
	Europiisches Betontomt		

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

DE 8700507 SA 19381

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten

Patentdokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 29/01/88 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
LU-A- 65929	15-01-73	NL-A- 7211565 FR-A,B 2150848 US-A- 3784684 BE-A- 787951 GB-A- 1362627 CA-A- 981582 JP-A- 53121921 JP-A- 58121210 JP-A- 58121211 DE-A,B,C 2209526 AT-B- 328073	27-02-73 13-04-73 08-01-74 26-02-73 07-08-74 13-01-76 24-10-78 05-07-83 19-07-83 19-07-83 19-07-83 10-03-76
BE-A- 899037	18-06-84	Keine	
DE-A- 3241437	10-05-84	Keine	